

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-235220

(43) 公開日 平成9年(1997)9月9日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 7 7		A 6 1 K 9/70	3 7 7
	3 7 8			3 7 8
31/165			31/165	
31/245			31/245	
31/57			31/57	

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-335468	(71) 出願人	000144577 株式会社三和化学研究所 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地
(22) 出願日	平成8年(1996)12月16日	(72) 発明者	山村 恵子 愛知県名古屋市瑞穂区前田町3丁目30-1
(31) 優先権主張番号	特願平7-338728	(72) 発明者	富谷 昇 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式 会社三和化学研究所内
(32) 優先日	平7(1995)12月26日	(72) 発明者	杉本 学 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式 会社三和化学研究所内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 佐々木 功 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多層フィルム製剤

(57) 【要約】

【課題】 口腔粘膜粘膜への付着性のフィルム製剤にて、被接着部分（患部）の湿润具合の高い場合においても、付着性の優れたフィルム製剤を提供する。

【解決手段】 水溶性高分子を主たる基剤成分とし、該薬物含有層の一方の面に難水溶化層を有し、且つ他方の面に接着性物質を有する。接着層に関しては、接着性高分子又はガム類を粉末状態にて①接着面に塗布する、②接着層中に含有させる、あるいは③薬物含有層中に分散させる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 水溶性高分子を主たる基剤成分とする薬物含有層を有し、該薬物含有層の一方の面に難水溶化層である非接着層を有し且つ他方の面に接着性物質を含有する接着層を有していることを特徴とする、多層フィルム製剤。

【請求項2】 水溶性高分子を主たる基剤成分とする薬物含有層を有し、該薬物含有層の一方の面に難水溶化層である非接着層を有し且つ接着部位となる薬物含有層の接着面側に、接着性物質が付着している状態であることを特徴とする、多層フィルム製剤。

【請求項3】 水溶性高分子を主たる基剤成分とする薬物含有層を有し、該薬物含有層の一方の面に難水溶化層である非接着層を有し且つ薬物含有層中に接着性物質が分散状態で存在していることを特徴とする、多層フィルム製剤。

【請求項4】 難水溶化層にセラック、高級脂肪酸、難水溶性セルロース誘導体及び腸溶性フィルム剤の1種又は2種以上を含有していることを特徴とする、請求項1-3の何れか1つに記載の多層フィルム製剤。

【請求項5】 水溶性高分子がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール及びポリエチレンオキシドの内の1種又は2種以上であることを特徴とする、請求項1-4の何れか1つに記載の多層フィルム製剤。

【請求項6】 接着性物質がカルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、アクリル酸共重合体、これらの非毒性塩、カルボキシメチルセルロース、その塩、プルラン、ポビドン、カラヤガム、ペクチン、キサンタンガム、トラガント、アルギン酸、アラビアゴム、酸性多糖類、その誘導体及びその非毒性塩からなる群より選ばれた少なくとも1種類の物質であることを特徴とする、請求項1-5の何れか1つに記載の多層フィルム製剤。

【請求項7】 接着性物質を粉末状にて薬物含有層に塗布又は混在させることを特徴とする、請求項6に記載の多層フィルム製剤。

【請求項8】 口腔内に適用することを特徴とする、請求項7に記載の多層フィルム製剤。

【請求項9】 薬物含有層又は薬物含有層と接着層とに局所麻酔剤、鎮痛消炎剤、消炎ステロイド剤、止血剤、抗真菌剤、抗ウィルス剤、抗生物質、合成抗菌剤からなる群より選ばれた少なくとも1種類の物質を含有していることを特徴とする、請求項8に記載の多層フィルム製剤。

【請求項10】 接着層と難水溶化層及び難水溶化層と薬物含有層との識別が触覚及び視覚において可能であることを特徴とする、請求項9に記載の多層フィルム製剤。

【請求項11】 放射線療法又は化学療法の副作用やアフタ又は各種感染症により生じた口腔内糜爛又は潰瘍に適用することを特徴とする、請求項10又は12に記載の多層フィルム製剤。

【請求項12】 多層フィルム製剤の片面に2枚の剥離紙が貼付されており、一方の剥離紙が多層フィルム製剤の一部を覆い、他方の剥離紙が多層フィルム製剤の残余の部分の覆い、且つ前記剥離紙の一部と重なり合っていることを特徴とする、請求項11に記載の多層フィルム製剤。

【請求項13】 多層フィルム製剤の片面に一枚の剥離紙が貼付されており、該剥離紙の一部が把手状をなしておりフィルム製剤の外部に突出していることを特徴とする、請求項11に記載の多層フィルム製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は口腔内の患部に貼付して治療・保護を行なう多層フィルム製剤に係り、殊に使用時における取り扱いの面で改良された、多層フィルム製剤に係る。

【0002】

【従来の技術】従来、粘膜特に口腔内の患部に貼付する製剤に関しては数多くの提案がなされている。粘膜粘着性製剤としては、特開昭54-41320号公報にヒドロキシプロピルセルロース、ポリアクリル酸又はその塩並びに薬剤を含む緊密な混合物からなり、口腔内に付着させて用いる製剤が開示されている。該粘膜粘着性製剤は、粉末状の各原料を均一に混合した顆粒剤、散剤、デンタルコーン又は混合粉末を打錠成型した錠剤である。しかし、該顆粒剤又は散剤は一定量を正確に付着させることは困難である。また、該デンタルコーン及び錠剤は厚さが厚く、可撓性が少ないために粘膜に貼付する場合、違和感があり且つ直接患部に貼付する場合に疼痛を伴う場合がある。その後、これらの使用感上の問題点の改善及びそれに付随して生じた効果の持続性の問題点を解決するため、特公昭63-18923号公報、特開昭58-128314号公報、特開昭58-213709号公報、特公平2-60644号公報及び特開昭62-56420号公報により、難水溶化層（非接着層）を有するフィルム剤の検討が行われている。これらのフィルム剤は、使用感上の問題点及び効果の持続性については解決したが、被接着面（患部）の湿潤具合が高い場合、接着力が弱くなる欠点を有していた。この欠点を解決するため、特開昭62-135417号公報、特公平3-33125号公報、特公平6-2669号公報、特公平6-2670号公報、特開平3-246220号公報、及び特開平4-266819号公報に示されるように、接着力の改善を目的として種々の基剤及びその組み合わせが検討されてきたが、未だに接着面（患部）の湿潤具合が高い場合、接着力を十分に改善するには至っていない。また、接着力を増加させるために接着性を有す

る種々の基剤の添加量の増加も検討されてきたが、基剤量の増加に従い基剤に起因する使用上のベタツキ感が増加して使用感が悪くなる等の問題を生じることから、接着力及び使用感の両面を十分に改善した製剤の開発には未だ至っていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】一般に口腔内のように狭い空間の患部に貼付する際に、製剤が指に付着したり、また、付着後にも製剤が患部以外の粘膜に移行する可能性があるため、薬物含有層と難水溶化層（非接着層）よりなる二層性のフィルム製剤が検討されている。また、口腔内への接着力の増強を目的とし、接着層を新たに設けた三層性のフィルム製剤の検討も行われている。しかし、これらの製剤は口腔内が比較的乾燥した状態（健康人の口腔内の状態）では十分な付着性を示すが、アフタや各種感染症や放射線療法もしくは化学療法により口腔内に生じた糜爛又は潰瘍などの湿潤具合の高い患部では、十分な接着力を得ることはできず、製剤の患部からの脱落、剥離、ズレ等が防止できなかった。本発明は、口腔粘膜への付着性のフィルム製剤にて、被接着部分（患部）の湿潤具合の高い場合にも、付着性の優れたフィルム製剤を提供することをその目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明における、発明の目的とその達成手段の関係を次に示す。

目的：製剤の貼付時の取り扱い具合の改善（貼付時に製剤が指に付着することを防止する）、また、貼付後にも製剤が患部以外の粘膜に移行することを防止する。

達成手段：接着層、中間層（薬物含有層）、難水溶化層（非接着層）からなる三層製剤、又は、接着層（薬物含有層）、難水溶化層（非接着層）からなる二層製剤とする。

目的：被接着部分（患部）の湿潤具合の高い場合においても、十分な接着力を確保し、且つ、貼付後の製剤の患部からの脱落、剥離、ズレ等を防止すると共に、使用感を改善する。

達成手段：接着層に接着性高分子の粉末を用いる、又は、薬物含有層に接着性高分子の粉末を分散させる。これにより、従来の製剤（接着性高分子をフィルムの形態とした製剤）に比較して粘膜付着性が大幅に改善され且つベタツキ感の少ない製剤とする。

【0005】本発明による多層フィルム製剤は、水溶性高分子を主たる基剤成分とする薬物含有層を有し、該薬物含有層の一方の面に難水溶化層である非接着層を有し、且つ他方の面に接着性物質を含有する接着層を有している又は接着性高分子を分散している薬物含有層を有していることを特徴としている。接着性に関しては、従来の製剤においては接着性高分子又はガム類を溶媒に溶解後、溶媒を留去することによりフィルム製剤を形成しているが、接着性高分子又はガム類を粉末状態にて接着

面に塗布または接着層中に含有させるか若しくは薬物含有層中に分散させる方が有利である。本発明において、主な基剤成分となる水溶性高分子としては、水溶性セルロース誘導体〔ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース（MC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）及びその塩〕、ポリビニルアルコール及びポリエチレンオキシド等が挙げられ、これらは単独で又は2種あるいはそれ以上の混合物として使用され、特に柔軟なフィルムの形成性に優れているヒドロキシプロピルセルロース（HPC）が用いられる。難水溶化層の形成に使用する難水溶化剤としてはセラック、ステアリン酸、パルミチン酸等の高級脂肪酸、エチルセルロース、セルロースアセテート・ブチレート等の難溶性セルロース及びヒドロキシプロピルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース等の腸溶性フィルム剤が挙げられるが、特にセラック・HPC、エチルセルロース・HPCの組み合わせ及び腸溶性フィルム剤にて、良好な難水溶化層が得られた。接着性物質としてはカルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム等のポリアクリル酸又はその薬学的に許容される非毒性塩、アクリル酸共重合体又はその薬学的に許容される非毒性塩、カルボキシメチルセルロース及びナトリウム塩等の親水性セルロース誘導体、プルラン、ポビドン、カラヤガム、ベクチン、キサントガム、トラガント、アルギン酸、アラビアゴム、酸性多糖類又はその誘導体若しくはその非毒性塩等が挙げられる。特に、接着性高分子を粉末状態にて薬物含有層に塗布又は混在させた場合、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム及びベクチン、カラヤガム等が良好な接着性を示した。接着性高分子の調製方法としては、その粉末状態を維持し、且つ薬物含有層に比較的均等に塗布又は分散できる方法であれば特に制限はない。

【0006】一般的には、以下の方法が挙げられる。

(1) 溶解した薬物含有層をテフロン板等に展延し、溶媒を留去する過程にて、ある程度溶媒が留去された状態にて、薬物含有層の表面に接着性高分子粉末を塗布する。

(2) 調製した薬物含有層の表面に接着性高分子粉末を塗布した後、水溶性高分子溶液を散布し、乾燥する。

(3) 調製した薬物含有層の表面に、薬物含有層の基剤を溶解し得る溶媒に接着性高分子を懸濁した懸濁液又は接着性高分子が懸濁した水溶性高分子溶液を塗布し、乾燥する。

(4) 水溶性高分子及び薬剤を溶解した溶液中に、接着性高分子を懸濁させた後、テフロン板等に展延し、溶媒を留去する。

【0007】局所麻酔剤としてはテトラカイン、パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル、オキシプロカイン、リドカイン、ジブカイン、プロピトカイン等が使用される。鎮痛消炎剤としてはアスピリン、アセトアミノフェン、アセメタシン、イブプロフェン、インド

メタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、グリチルレチン酸、フルフェナム酸、フェニルブタゾン、ナプロキセン、オキシフェンブタゾン、ジクロフェナックナトリウム、ベンジダミン、メビリゾール、塩酸イソチベンジル、ブフェキサマック、ベンダザック、アズレン、ヒロキシカム、ジフルニサル等が使用される。消炎ステロイド剤としては、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、酢酸デキサメタゾン、プレドニゾン、吉草酸ベタメタゾン、吉草酸プレドニゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン等が使用される。止血剤としては、カルバゾクロム、トロンビン、トラネキサム酸等が使用される。抗真菌剤としては、アムホテリシンB、ナイスチン、グリセオフルビン、ミコナゾール等が使用される。抗ウィルス剤としては、アシクロビル、ピダラビン等が使用される。抗生物質としては、ペニシリン、ゲンタマイシン、フラジオマイシン、セファレキシン、ホスホマイシン、エリスロマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン等が使用される。合成抗菌剤としては、シブプロフロキサシン、フレロキサシン、チアンフェニコール等が使用される。本発明のフィルム製剤において、上述の基剤及び薬剤の他に必要に応じて各層(難水溶化層、薬物含有層、接着層)に可塑剤、矯味剤、矯臭剤、着色剤等の添加剤を添加使用することができる。フィルム製剤に適度の柔軟性を付与するための可塑剤として、ポリエチレングリコール(マクロゴール、商標)、プロピレングリコール、グリセリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、酸化エチレン・酸化プロピレン共重合体、トリアセチン、ポリソルベート、クエン酸トリエチル、ラウリル酸、ショ糖、ソルビトール、フタル酸エステル等が挙げられ、水溶性高分子がヒドロキシプロピルセルロース(HPC)の場合はポリエチレングリコール(マクロゴール、商標)が好ましい。矯味剤としては、クエン酸、酒石酸、フマル等酸味を与える有機酸化合物、サッカリン、グリチルリチン酸、白糖、果糖、マンニトール等の甘味剤、メントール、ハッカ油等の清涼化剤を、矯臭剤としては、天然又は合成の香料を使用することができる。また、着色剤としては、食用レーキ等通常製剤に用いられるものを使用することができる。

【0008】

【発明の実施の形態】次に、実施例(製造例)、比較例(比較製造例)及び試験例(比較試験例)により本発明を更に詳細に且つ具体的に説明する。

実施例 1 (粉末塗布法による接着層の作製例 1)

多層フィルム製剤を以下のようにして作製した。ヒドロキシプロピルセルロース(20℃におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 1007mg、ポリエチレングリコール 40020mg、塩酸リドカイン 107mg をエタノール 37ml に溶解し均一な溶液とし、φ10cm のテフロンシャーレに注入し、徐々に乾

燥させ薬物含有層を得た。更に、ヒドロキシプロピルセルロース(20℃におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 86mg、ポリエチレングリコール 40048mg、精製セラック 43mg をエタノール 6ml に溶解後、溶液を薬物含有層に噴霧して乾燥させた。この操作を繰り返し行い、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロピルセルロース(20℃におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 54mg 及びポリエチレングリコール 4001mg を溶解したジクロルメタン溶液 25ml に、100meshにて篩過したカルボキシビニルポリマー(ポリアクリル酸 0.5%、pH 7.0 - 7.5 のナトリウム塩水溶液の粘度が 29400 - 39400cps) 190mg を均一に懸濁させた懸濁液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0009】比較例 1(溶液塗布法による接着層の作製例 1)

実施例 1 と同様の操作を行って得た、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm テフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロピルセルロース(20℃におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 54mg、カルボキシビニルポリマー(ポリアクリル酸 0.5%、pH 7.0 - 7.5 のナトリウム塩水溶液の粘度が 29400 - 39400cps) 190mg 及びポリエチレングリコール 4005mg を 50% エタノール溶液 50ml に溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0010】実施例 2 (粉末塗布法による接着層の作製例 2)

実施例 1 と同様の操作を行って得た、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、100meshにて篩過したカルボキシビニルポリマー(ポリアクリル酸 0.5%、pH 7.0 - 7.5 のナトリウム塩水溶液における粘度が 45000 - 80000cps) 190mg を均一に塗布した。更にそのカルボキシビニルポリマー上に、ヒドロキシプロピルセルロース(20℃におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 54mg 及びポリエチレングリコール 4001mg をエタノール 10ml に溶解した溶液を噴霧後、乾燥し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0011】比較例 2 (溶液塗布法による接着層の作製例 2)

実施例 2 と同様の操作を行って得た、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm テフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、カルボキシビニルポリマー (ポリアクリル酸 0.5 %、pH7.0 - 7.5 のナトリウム塩水溶液の粘度が 45000 - 80000cps) 190mq 及びポリエチレングリコール 4004mq を 50% エタノール溶液 50ml に溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0012】実施例 3 (粉末塗布法による接着層の作製例 3)

ヒドロキシプロピルセルロース (20℃ におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 503mq、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208 (20℃ におけるヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208 1% 水溶液の粘度が 4100 - 5600cps) 503mq、ポリエチレングリコール 40030mq、塩酸テトラカイン 18mq を 50% エタノール溶液 56 ml に溶解し均一な溶液とし、φ10cm のテフロンシャーレに注入後、徐々に乾燥させ薬物含有層を得た。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロピルセルロース (20℃ におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400 cps) 86mq、ポリエチレングリコール 40048mq、ステアリン酸 43mq をエタノール 9ml に溶解した溶液を積層後、徐々に乾燥させ、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。上記の操作により得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロピルセルロース (20℃ におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 54mq、ポリソルベート 80 2mq を溶解したエタノール・ジクロルメタン混液 (1 : 1) 25 ml に、100mesh にて篩過したポリアクリル酸ナトリウム (20℃ におけるポリアクリル酸ナトリウム 0.2% 水溶液の粘度が 200 - 350cps) 190mq を均一に懸濁させた懸濁液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0013】比較例 3 (溶液塗布法による接着層の作製例 3)

実施例 3 と同様の操作を行って得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロピルセルロース (20℃ におけるヒドロキシプロピルセルロース 2

% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 54mq、ポリアクリル酸ナトリウム (20℃ におけるポリアクリル酸ナトリウム 0.2% 水溶液の粘度が 200 - 350cps) 190mq 及びグリセリン 25mq を 20% エタノール溶液 40ml に溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0014】実施例 4 (粉末塗布法による接着層の作製例 4)

10 実施例 3 と同様の操作を行って得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上にエタノールを噴霧し、薬物含有層の表面を湿潤溶解させ、100mesh にて篩過したポリアクリル酸ナトリウム (20℃ におけるポリアクリル酸ナトリウム 0.2% 水溶液の粘度が 400 - 600cps) 190mq を均一に薬物含有層上に塗布した後、乾燥することにより、薬物含有層の表面 (接着部分) に接着性高分子の粉末を含有し、且つ難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。

【0015】比較例 4 (溶液塗布法による接着層の作製例 4)

20 実施例 4 と同様の操作を行って得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として再度、φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ポリアクリル酸ナトリウム (20℃ におけるポリアクリル酸ナトリウム 0.2% 水溶液の粘度が 400 - 600cps) 190mq 及びD ソルビトール 10mq を 20% エタノール溶液 40ml に溶解した溶液を積層後、徐々に乾燥させた。この積層・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0016】実施例 5 (粉末塗布法による接着層の作製例 5)

40 50 ヒドロキシプロピルセルロース (20℃ におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 1000 - 4000cps) 1007mq、ポリエチレングリコール 40020mq、塩酸ジブカイン 9mq をエタノール溶液 37ml に溶解し均一な溶液とし、φ10cm のテフロンシャーレに注入後、徐々に乾燥させ薬物含有層を得た。得られた薬物含有層上に、ヒドロキシプロピルセルロース (20℃ におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 86mq、ポリエチレングリコール 40048mq、パルミチン酸 43mq をエタノール 9ml に溶解した溶液を積層後、徐々に乾燥させ、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。上記の操作により得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離し、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、100mesh にて篩過したポリビドン (PVP K90 : 10% 水溶

液の粘度が 300 - 700cps) 190mg を均一に散布した後、ヒドロキシプロピルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 1000 - 4000cps) 40mg 及びポリエチレングリコール 400 0.8mg を塩化メチレン 15ml に溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0017】比較例 5 (溶液塗布法による接着層の作製例 5)

実施例 3 と同様の操作を行って得られた薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ポビドン (PVP K90 : 10% 水溶液の粘度が 300 - 700cps) 190mg 及びポリエチレングリコール 400 8mg をエタノール溶液 40ml に溶解した溶液を積層後、乾燥させた。この積層・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び非接着層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0018】実施例 6 (粉末塗布法による接着層の作製例 6)

ヒドロキシプロピルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 1000 - 4000cps) 503mg、ヒドロキシプロピルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 503mg、ポリエチレングリコール 400 20mg、塩酸リドカイン 107mg をエタノール 37ml に溶解し、均一な溶液とした後、この溶液にプルラン 190mg を加え懸濁液を調製した。その懸濁液をφ10cm のテフロンシャーレに注入後、徐々に乾燥させ、プルランの懸濁粒子が分散した薬物含有層を得た。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート 200731 86mg 及びポリエチレングリコール 400 9mg をエタノール・塩化メチレン (1 : 1) 混液 9ml に溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、薬物含有層の接着面に接着性高分子が偏析し、且つ、難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。

【0019】比較例 6 (溶液塗布法による接着層の作製例 6)

ヒドロキシプロピルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 1000 - 4000cps) 503mg、ヒドロキシプロピルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 503mg、ポリエチレングリコール 400 20mg、塩酸リドカイン 107mg をエタノール 37ml に溶解し、均一な溶液とした後、φ10cm のテフロンシャーレに注入し、徐々に乾燥させ薬物含有層を得た。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロピルメチルセルロー

スフタレート 200731 86mg 及びポリエチレングリコール 400 9mg をエタノール・塩化メチレン (1 : 1) 混液 9ml に溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。上記の操作により得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、プルラン 190mg、グリセリン 19mg を水 25ml に溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0020】実施例 7 (粉末塗布法による接着層の作製例 7)

ヒドロキシプロピルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 1000 - 4000cps) 503mg、メチルセルロース (20°C におけるメチルセルロース 2% 水溶液の粘度が 7000 - 10000cps) 503mg、グリセリン 20mg、塩酸ジブカイン 9mg を 70% エタノール溶液 56ml に溶解し均一な溶液とし、φ10cm のテフロンシャーレに注入後、徐々に乾燥させ薬物含有層を得た。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロピルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 86mg、ポリエチレングリコール 400 48mg、精製セラック 43mg をエタノール 5.9ml に溶解した溶液を積層後、徐々に乾燥させ、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。上記の操作により得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層に 10% エタノール溶液を噴霧し、薬物含有層の表面を湿潤させた後、100mesh にて篩過したカルボキシメチルセルロースナトリウム (25°C におけるカルボキシメチルセルロースナトリウム 1% 水溶液の粘度が 1000 - 1400 cps) 190mg を均一に薬物含有層上に塗布後、乾燥し、薬物含有層の表面(接着部分)に接着性高分子の粉末を含有し、且つ裏面に難水溶化層を有する二層性フィルム製剤を得た。

【0021】比較例 7 (溶液塗布法による接着層の作製例 7)

実施例 7 と同様の操作を行って得られた薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、カルボキシメチルセルロースナトリウム (25°C におけるカルボキシメチルセルロースナトリウム 1% 水溶液の粘度が 1000 - 1400cps) 190mg、グリセリン 9mg を 10% エタノール溶液 20ml に溶解した溶液を積層後、徐々に乾燥させた。この積層・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性

フィルム製剤を得た。

【0022】実施例 8 (粉末塗布法による接着層の作製例 8)

ヒドロキシプロピルセルロース (20℃におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 1000 - 4000cps) 503mg、メチルセルロース (20℃におけるメチルセルロース 2% 水溶液の粘度が 7000 - 10000cps) 503mg、グリセリン 20mg、塩酸ジブカイン 9mg を 70% エタノール溶液 56ml に溶解し均一な溶液とし、φ10cm のテフロンシャーレに注入した。ある程度乾燥が進んだ状態で、100mesh にて篩過したカルボキシメチルセルロースナトリウム (25℃におけるカルボキシメチルセルロースナトリウム 1% 水溶液の粘度が 6500 - 8000cps) 190mg を薬物含有層上に均一に塗布した。更に乾燥を行い、片面に接着性高分子を付着させた薬物含有層を得た。上記の操作により得られた薬物含有層をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側、接着性高分子を下側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロピルセルロース (20℃におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 86mg、ポリエチレングリコール400 48mg、精製セラック 43mg をエタノール 5.9ml に溶解した溶液を積層後、徐々に乾燥させ、接着性高分子を付着させた薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。

【0023】比較例 8 (溶液塗布法による接着層の作製例 8)

実施例 7 と同様の操作を行って得られた薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、カルボキシメチルセルロースナトリウム (25℃におけるカルボキシメチルセルロースナトリウム 1% 水溶液の粘度が 6500 - 8000cps) 190mg、グリセリン 20mg を 10% エタノール溶液 40ml に溶解した溶液を積層後、徐々に乾燥させた。この積層・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0024】実施例 9 (粉末塗布法による接着層の作製例 9)

ヒドロキシプロピルセルロース (20℃におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 1007mg、ポリエチレングリコール400 20mg、塩酸ジブカイン 9mg をエタノール 37ml に溶解し均一な溶液とし、φ10cm のテフロンシャーレに注入後、徐々に乾燥させ薬物含有層を得た。その薬物含有層に、ヒドロキシプロピルセルロース (20℃におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 86mg、ポリエチレングリコール400 48mg、精製セラック 43mg をエタノール 5.9ml に溶解した溶液を噴

霧後、乾燥させた。この操作を繰り返し、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。上記の操作により得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ペクチン 190mg を均一に塗布後、ヒドロキシプロピルセルロース (20℃におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 40mg 及びポリエチレングリコール400 0.8mg をエタノール 15ml に溶解した溶液をペクチン上に噴霧し、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0025】比較例 9 (溶液塗布法による接着層の作製例 9)

実施例 9 と同様に操作を行って得られた薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ペクチン 190mg、ヒドロキシプロピルセルロース (20℃におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 18mg、ポリエチレングリコール400 6mg を水 50ml に溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0026】実施例 10 (粉末塗布法による接着層の作製例 10)

ポリビニルアルコール (部分鹸化物 : 20℃におけるポリビニルアルコール 4% 水溶液の粘度が 40 - 50cps) 1007mg、グリセリン 30mg、塩酸テトラカイン18mg を水 25ml に溶解し均一な溶液とし、φ10cm のテフロンシャーレに注入後、徐々に乾燥させ薬物含有層を得た。その薬物含有層に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート 86mg、クエン酸トリエチル 18mg をエタノール・塩化メチレン (1 : 1) 混液 9ml に溶解後、溶液に酸化チタン 0.4mg を加えた懸濁液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。上記の操作により得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロピルセルロース (20℃におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 6 - 10cps) 54mg、ポリソルベート 80 10mg を溶解したエタノール・ジクロルメタン混液 (1 : 1) 溶液 20ml に、カラヤガム 190mg 及び黄色 5 号アルミニウムレーキ 0.4mg を均一に分散させた懸濁液を均一に積層後、乾燥させ、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0027】比較例 10 (溶液塗布法による接着層の作

製例 10)

実施例 10 と同様の操作を行って得られた薬物含有層及び非接着層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、カラヤガム 190mg、ヒドロキシプロピルセルロース (20℃ におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 6 - 10cps) 18mg、ポリエチレングリコール 400 6mg を 10% エタノール溶液 50ml に溶解後、黄色 5 号アルミニウムレーキ 0.4mg を加えて均一に分散した懸濁液を積層し、乾燥した。この積層・乾燥操作を繰り返した後、さらに減圧乾燥器にて乾燥させ、接着層、薬物含有層及び非接着層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0028】比較例 11 (溶液塗布法による接着層の作成例 11)

実施例 1 と同様の操作を行って得た、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレにより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロピルセルロース (20℃ におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 54mg、カルボキシビニルポリマー (ポリアクリル酸 0.5%、pH7.0 - 7.5 のナトリウム塩水溶液の粘度が 29400 - 39400cps) 410mg 及びポリエチレングリコール 400 10mg を 50% エタノール溶液 100ml に溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0029】比較例 12 (溶液塗布法による接着層の作成例 12)

実施例 7 と同様の操作を行って得た、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレにより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、カルボキシメチルセルロースナトリウム (25℃ におけるカルボキシメチルセルロースナトリウム 1% 水溶液の粘度が 1000 - 1400cps) 570mg、グリセリン 27mg を 10% エタノール溶液 40ml に溶解した溶液を積層後、徐々に乾燥させた。この積層・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0030】実施例 11 (塗工機による作成例)

ヒドロキシプロピルセルロース (20℃ におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 329mg、エチルセルロース 329mg、ポリエチレングリコール 400 243mg をエタノール 7.2ml に溶解し均一な溶液とし、塗工機 (YBA 型ベーカーアプリーケーター使用) にて 20×20cm²、厚さ 187μm に展延後、乾燥することにより難水溶化層を得た。その難水溶化層に、

ヒドロキシプロピルセルロース (20℃ におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 5468mg、ポリエチレングリコール 400 109mg、塩酸ジブカイン 100mg をエタノール 121ml に溶解した溶液を厚さ 600μm に展延積層後、乾燥させた。この操作を 8 回繰り返し、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。上記の操作により得られた二層性フィルム製剤に、ヒドロキシプロピルセルロース (20℃ におけるヒドロキシプロピルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 268mg 及びポリエチレングリコール 400 5mg をエタノール 9ml に溶解した溶液にベクチン 946mg を均一に懸濁させた懸濁液を厚さ 450μm に展延し乾燥させて接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0031】実施例 12 (鎮痛消炎剤含有フィルム剤 1) 塩酸ジブカインの代わりにジクロフェナクナトリウム 100mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりジクロフェナクナトリウム含有三層性フィルム製剤を得た。

20 【0032】実施例 13 (鎮痛消炎剤含有フィルム剤 2) 塩酸ジブカインの代わりにジフルニサル 500mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりジフルニサル含有三層性フィルム製剤を得た。

【0033】実施例 14 (消炎ステロイド剤含有フィルム剤) 塩酸ジブカインの代わりにトリアムシノロンアセトニド 5mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりトリアムシノロンアセトニド含有三層性フィルム製剤を得た。

30 【0034】実施例 15 (止血剤剤含有フィルム剤) 塩酸ジブカインの代わりにトラネキサム酸 100mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりトラネキサム酸含有三層性フィルム製剤を得た。

【0035】実施例 16 (抗真菌剤含有フィルム剤 1) 塩酸ジブカインの代わりにアムホテリシン B 100mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりアムホテリシン B 含有三層性フィルム製剤を得た。

40 【0036】実施例 17 (抗真菌剤含有フィルム剤 2) 塩酸ジブカインの代わりにナイスタチン 300mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりナイスタチン含有三層性フィルム製剤を得た。

【0037】実施例 18 (抗ウイルス剤含有フィルム剤 1) 塩酸ジブカインの代わりにビダラビン 300mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりビダラビン含有三層性フィルム製剤を得た。

50 【0038】実施例 19 (抗ウイルス剤含有フィルム剤 2) 塩酸ジブカインの代わりにアシクロビル 500mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりアシク

ロピル含有三層性フィルム製剤を得た。

【0039】実施例 20 (抗生物質剤含有フィルム剤 1) 塩酸ジブカインの代わりにクロラムフェニコール 100mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりクロラムフェニコール含有三層性フィルム製剤を得た。

【0040】実施例 21 (抗生物質剤含有フィルム剤 2) 塩酸ジブカインの代わりに硫酸フラジオマイシン 50mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法により硫酸フラジオマイシン含有三層性フィルム製剤を得た。

【0041】実施例 22 (合成抗菌剤含有フィルム剤) 塩酸ジブカインの代わりにチアンフェニコール 50mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりチアンフェニコール含有三層性フィルム製剤を得た。

【0042】実施例 23 (混合薬物含有フィルム剤 1) 塩酸ジブカイン 100mg の他にチアンフェニコール 50mg を加えたほかは、実施例 11 と同組成、同方法により塩酸ジブカインとチアンフェニコール含有三層性フィルム製剤を得た。

*

*【0043】実施例 24 (混合薬物含有フィルム剤 2)

塩酸ジブカイン 100mg の他に硝酸ミコナゾール 30mg、バルミチン酸クロラムフェニコール 50mg、デキサメタゾン 2mg 及びグアイアズレン 6mg を加えたほかは、実施例 11 と同組成、同方法により塩酸ジブカイン、硝酸ミコナゾール、バルミチン酸クロラムフェニコール、デキサメタゾン及びグアイアズレンを含有する三層性フィルム製剤を得た。

【0044】試験例 1 (接着力評価)

10 健康人ボランティア 10 名を用い、表 1 に示した判定基準に従って本発明による多層フィルム製剤の口腔内・頬内側への接着力を評価した。但し、口腔内の状態が乾燥状態及び糜爛等により湿潤した状態を想定し、2 種の試験条件にて調査を実施した。口腔内が湿潤した状態は、貼付直前に 100ml の水にてうがいを実施し、検体の貼付を行った。また、対照として市販製剤のワブロン P (商標)を試験に供した。

【0045】

【表 1】

評価内容	スコア
口腔内にしっかり貼付できる。貼付後、頬粘膜の運動（伸縮）によっても剥離せず、また舌で製剤を動かそうとしても容易に動かない。	1
口腔内にしっかり貼付できる。貼付後、頬粘膜の運動（伸縮）によって剥離しないが、舌で製剤を動かそうとすると動かすことができる。	2
口腔粘膜に貼付しても、容易に剥離（脱落）してしまう。または、口腔粘膜に貼付できない。	3

【0046】本発明による多層フィルム製剤の接着力の試験結果を表 2 に示す。口腔内が乾燥した状態では、実施例及び比較例による製剤並びに対照製剤のいずれの検体も良好な口腔内接着力を有することが確認された。しかし、口腔内が湿潤した状態では、実施例 1 - 10 の製剤は、比較例 1 - 10 による製剤及び対照製剤と比較

して良好な接着力を有することが確認された。特に、2 種類のカルボキシビニルポリマー及びベクチンを基剤として用いた場合に接着性が良好であった。

【0047】

【表 2】

検 体	接着層調製 方法	接着層に用いた基剤 (粘度)	評価結果(スコアの平均値)	
			濡れ状態	乾燥状態
実施例 1	粉末塗布法	カルボキシビニル ポリマー (29400 - 39400cps)	1. 2	1. 0
比較例 1	溶液塗布法		2. 4	1. 0
実施例 2	粉末塗布法	カルボキシビニル ポリマー (45000 - 80000cps)	1. 0	1. 0
比較例 2	溶液塗布法		2. 1	1. 0
実施例 3	粉末塗布法	ポリアクリル酸ナト リウム (200 - 350cps)	2. 2	1. 5
比較例 3	溶液塗布法		3. 0	1. 5
実施例 4	粉末塗布法	ポリアクリル酸ナト リウム (400 - 600cps)	2. 1	1. 2
比較例 4	溶液塗布法		3. 0	1. 4
実施例 5	粉末塗布法	ポビドン (300 - 700cps)	1. 6	1. 3
比較例 5	溶液塗布法		2. 9	1. 6
実施例 6	粉末塗布法	プルラン	1. 5	1. 4
比較例 6	溶液塗布法		3. 0	1. 2
実施例 7	粉末塗布法	カルボキシメチルセ ルロースナトリウム (1000 - 1400cps)	1. 6	1. 2
比較例 7	溶液塗布法		2. 7	1. 5
実施例 8	粉末塗布法	カルボキシメチルセ ルロースナトリウム (6500 - 8000cps)	1. 5	1. 2
比較例 8	溶液塗布法		2. 8	1. 4
実施例 9	粉末塗布法	ペクチン	1. 2	1. 3
比較例 9	溶液塗布法		3. 0	1. 2
実施例 10	粉末塗布法	カラヤガム	1. 4	1. 3
比較例 10	溶液塗布法		2. 8	1. 4
ワブロンP			3. 0	1. 1

【0048】試験例 2 (使用感評価)

健康人ボランティア 5 名を用い、本発明による製剤を
実際に口腔粘膜に使用したときの使用感を評価した。但

し、実施例 1 と比較例 11、及び実施例 7 と比較例 12
による製剤は事前の試験により、口腔粘膜が湿润した
状態における付着力は同等であることが確認されてい

る。本発明による多層フィルム製剤の使用感を評価した結果を表 3 に示す。その結果、比較例による製剤は、実施例による何れの製剤と比較しても貼付部位のベタツキ感が強く感じられ、使用感において好ましくないことが示唆された。即ち、同等な接着力を有する製剤におい

＊ては、接着性物質の添加量が少ない製剤の方が、より良好な使用感をもたらすことが確認された。

【0049】

【表3】

検 体	貼 付 から 1 時 間 経 過 後 の 使 用 感	回 答 者 数 (名)
実施例 1	特に問題はない	0
	貼付部位にベタツキ感があるが我慢できる程度	5
	貼付部位にベタツキ感があり不快である	0
	貼付部位にベタツキ感があり我慢できない	0
比較例 1 1	特に問題はない	0
	貼付部位にベタツキ感があるが我慢できる程度	1
	貼付部位にベタツキ感があり不快である	3
	貼付部位にベタツキ感があり我慢できない	1
実施例 7	特に問題はない	0
	貼付部位にベタツキ感があるが我慢できる程度	4
	貼付部位にベタツキ感があり不快である	1
	貼付部位にベタツキ感があり我慢できない	0
比較例 1 2	特に問題はない	0
	貼付部位にベタツキ感があるが我慢できる程度	1
	貼付部位にベタツキ感があり不快である	4
	貼付部位にベタツキ感があり我慢できない	0

【0050】試験例 3 (接着面及び非接着面の識別性)
60 才以上の老人ボランティア 10 名を用い、実施例 1、10、比較例 1、10 による製剤及びワブロン P の接着面及び非接着面の識別試験を実施した。試験は偶然による適否の判断を避けるため、各検体について 3 回ずつ実施した。その結果を表 4 に示す。視力 (着色) による識別のみを目的とした比較例 10 による製剤及びワブロン P は老人ボランティアの約半数が識別可能であった。一方、触覚による識別のみを目的とした実施例 1

による製剤では、10 例中 9 例が識別可能であり、更に、視力と触覚による識別を目的とした実施例 10 による製剤では、10 例中 10 例が識別可能であった。触覚 (粉末塗布) における識別性は、視覚 (着色) における識別性よりも良好であることが確認された。更に、触覚 (粉末塗布)・視覚 (着色) の組み合わせにより、老人においても、十分な識別性が得られることが確認された。即ち、視覚 (着色) 及び触覚 (粉末塗布) にて接着層及び非接着層が識別できることは、視力の低下した老

人等においても貼付がよりの確になるという長所を有する。 * 【0051】
* 【表4】

検 体	接着層、非接着層等の着色の有無	識別が可能であった被検者数/全被検者数	
		3回とも正解	正解が2回以下
実施例1	無	8/10	2/10
実施例10	有	9/10	1/10
比較例1	無	1/10	9/10
比較例10	有	4/10	6/10
ワブロンP	有	5/10	5/10

【0052】試験例4 (包装形態からの取り出し具合の評価)

実施例2で作製されたフィルム製剤1を四角形に成形した接着層に、フィルム製剤と同等又は若干大きい1枚の剥離紙2 (図1及び2、以後被験製剤Aとする)、剥離紙の一辺に約10mmの突出部2aを設けた剥離紙 (図3及び4、以後被験製剤Bとする)、フィルム製剤の一部までの剥離紙とそれと重なる剥離紙からなる剥離紙 (図5及び6、以後被験製剤Cとする) をそれぞれ※

※付着させた後、アルミ袋に入れ包装した。試験例3と同様、老人ボランティア10名を用い、被験製剤を素手にてアルミ袋から取り出し、剥離紙を取り除くまでの操作を実施し、表5の判定基準に従って接着層、被接着層等からの取り出し具合の評価を行った。但し、ワブロンPは、市販の包装形態からの取り出しである。

【0053】

【表5】

評 価 内 容	スコア
剥離紙から製剤の剥離が容易にできた	1
多少手間取ったが剥離紙からの製剤の剥離ができた	2
剥離紙から製剤を剥離するのに大いに手間取った	3
剥離紙から製剤を剥離できなかった	4

【0054】包装形態からの取り出し試験の結果を表6に示す。老人ボランティアにおける評価では、被験製剤B及び被験製剤Cの取扱いが良好であり、特に被験

製剤Cは良好な取扱い具合を示した。

【0055】

【表6】

検 体		評価結果 (スコアの平均値)
実施例2	被験製剤A	3.8
	被験製剤B	2.2
	被験製剤C	1.6
ワブロンP		2.9

【0056】試験例5 (接着力評価)

接着性高分子を粉末状に存在させた本発明による製剤 (実施例1、実施例11) と接着性高分子を溶解乾燥してフィルム状とした従来製剤 (比較例1、比較例9) との接着力を図7に示した装置にて比較した。即ち、各種製剤 (1^ニ) の難水溶化層側をアダプター11 (直径2cmの円板) に貼付し、アダプターをレオメーター10に装着した。次いで試料台13上にベークライト板12を設置し、その上にCMC (カルボキシメチルセルロース) 20膜3を固定後、CMC膜上に水を10 μ l滴下し、直ちに*

* 試料台を上昇させ、重量1000gに相当する圧力を加えて、製剤の接着層側をCMC膜に60秒間圧着し、その後10mm/分の速度で試料台を下降させ、その時に要した最大の力 (剥離力) を接着力とした。尚、試験は同一検体につき各3回実施した。結果を表7及び図8に示す。接着性高分子を溶解乾燥してフィルム状とした従来製剤に比べ接着性高分子を粉末状に存在させた本発明の接着力の方が、優位に高いことが確認された。

【0057】

【表7】

検 体	接着性高分子	接着層調製方法	接 着 力 (g)	
			平 均	標準偏差
実施例1	カルボキシビニルポリマー	粉末塗布法	729.7	115.7
比較例1	カルボキシビニルポリマー	溶液塗布法	238.0	23.5
実施例11	ペクチン	懸濁塗布法	468.7	73.9
比較例9	ペクチン	溶液塗布法	290.0	30.8

【0058】試験例6 (吸水試験)

一般的な吸水性高分子の吸水力試験の簡易法であるティーバッグ法、シート法 [入江正浩編、「機能性高分子ゲルの製造と応用」第77頁、(株)シーエムシー、1987年発行] を参考に、接着性高分子を粉末状に存在させた場合と溶解乾燥してフィルム状にした場合の吸水力を比較した。まず、カルボキシビニルポリマー190mgをエタノール10mlに溶解し、 ϕ 10cmのテフロンシャーレに注入後、徐々に乾燥させカルボキシビニルポリマーフィルムを得た。また、ペクチン190mgを水20mlに溶解し、同様にしてペクチンフィルムを得た。次いで、ポリ塩化ビニル (PVC) フィルム (厚さ200 μ m、面積2 \times 2cm²) に両面テープを貼付した上に高分子粉末約10mg又は前記のフィルムを貼付し、そのPVCフィルムを一翼

が幅2cm、長さ4cmの水平プロベラ上に固定した。水平プロベラに固定した検体上に水1mlを滴下し、一定時間 (10、30、60、120秒間) 放置した後、500rpmで10秒間プロベラを回転させ、過剰の水分を除去した。そしてそれらの重量を測定することにより、接着性物質が吸水した水分量を求めた。上記の操作を同一検体につき3回繰り返し、高分子粉末又はフィルムの単位時間 (1秒間)、単位重量 (1mg) 当たりの吸水量を求め比較した。なお、高分子粉末又は接着性高分子フィルムを貼付しない単なるPVCフィルムについても同様の操作を行い、付着した水分量をブランクとして補正した。結果を表8、図9に示す。カルボキシビニルポリマー、ペクチンともにフィルム状よりも粉末状態で存在させた方が吸水効率が良好であり、単位時間当たりの吸水量が優

位に高かった。特に、放置時間を 10 秒とした場合の吸水量は粉末状態において著しく高いことが確認され、これらの結果から接着性物質を粉末状に存在させた製剤は患部の水分を素速く吸収し、溶解・膨潤して接着性を発*

* 揮することが推察された。

【0059】

【表8】

接着性高分子	存在形態	放置時間 (秒)	吸水速度 (mg/sec/mg)	
			平均	標準偏差
カルボキシ ビニルポリマー	粉末	10	1.005	0.131
		30	0.451	0.106
		60	0.224	0.051
		120	0.117	0.006
カルボキシ ビニルポリマー	フィルム	10	0.157	0.008
		30	0.132	0.024
		60	0.078	0.019
		120	0.042	0.017
ベクテン	粉末	10	0.651	0.094
		30	0.329	0.023
		60	0.175	0.018
		120	0.083	0.011
ベクテン	フィルム	10	0.248	0.067
		30	0.038	0.012
		60	0.025	0.004
		120	0.009	0.002

【0060】

【発明の効果】本発明による多層フィルム製剤は、接着層、中間層（薬物含有層）、難水溶化層（非接着層）からなる三層製剤、又は、接着層（薬物含有層）、難水溶化層（非接着層）からなる二層製剤であるため製剤の貼付時における取り扱い具合が改善され、貼付後も製剤が患部以外の粘膜に移行することがない。また、接着層に接着性の高分子粉末を用いているため、被接着部分（患部）の湿潤具合の高い場合においても十分な接着力を確保し、且つ、貼付後、患部からの脱落、剥離、ズレ等を防止することが可能である。これにより、従来の製剤（接着性高分子をフィルムの形態とした製剤）に比較して粘膜附着性が大幅に改善された。

【0061】

【図面の簡単な説明】

【図1】フィルム製剤の接着層に、該フィルム製剤よりも若干大きい剥離紙を貼付した、本発明によるフィルム製剤の第1実施形を示す側面図である。

【図2】図1に示されたフィルム製剤の平面図である。

【図3】フィルム製剤の接着層に、把手状突出部を有す

30 る剥離紙が貼付されている、本発明によるフィルム製剤の第2実施形を示す側面図である。

【図4】図3に示されたフィルム製剤の平面図である。

【図5】フィルム製剤の接着層に、2枚の剥離紙が重畳貼付されている、本発明によるフィルム製剤の第3実施形を示す側面図である。

【図6】図5に示されたフィルム製剤の平面図である。

40 【図7】レオメーターを用いたフィルム製剤の接着力試験の態様を示す図である。

【図8】フィルム製剤の接着力試験の結果を示す図である。

【図9】フィルム製剤の吸水力試験の結果を示す図である。

【符号の説明】

1 フィルム製剤

2 剥離紙

2a 突出部

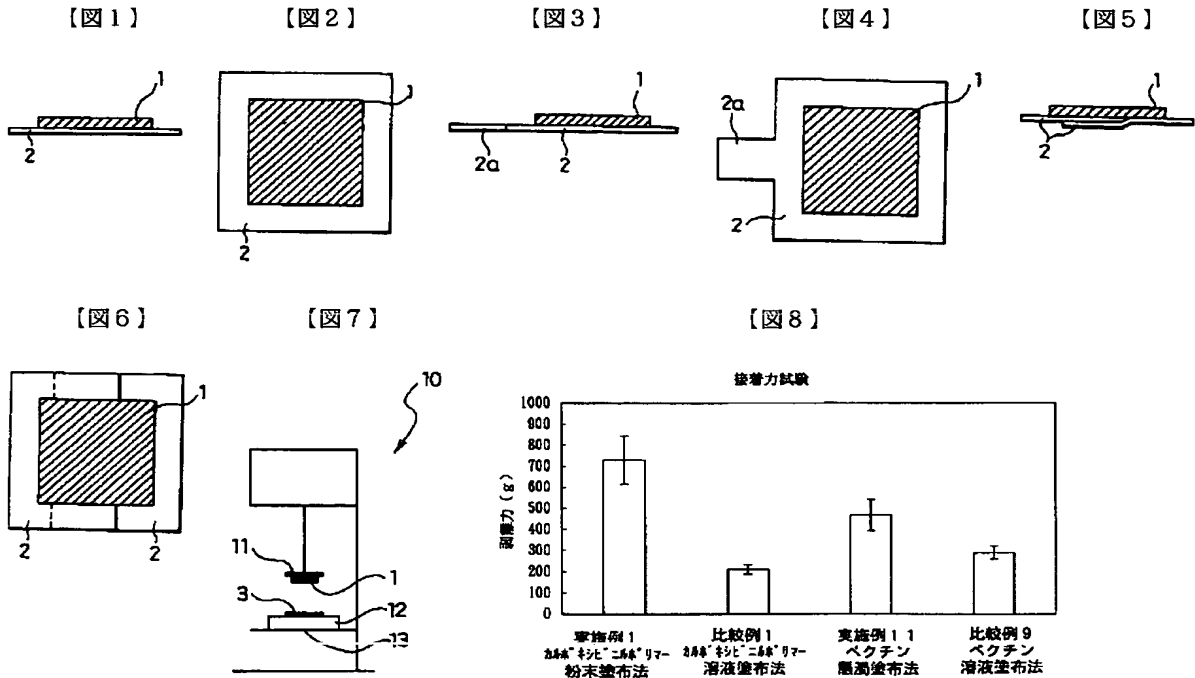
3 CMC（カルボキシメチルセルロース）膜

50 10 レオメーター

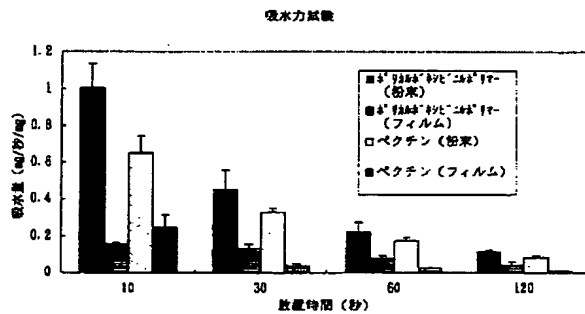
11 アダプター
12 ベークライト板

* 13 試料台

*



【図9】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁵

A 61 K 45/00

識別記号

片内整理番号

F I

A 61 K 45/00

技術表示箇所

AAH
AAQ
ABE
ACA
ADB
ADY
ADZ
ACK

AAH
AAQ
ABE
ACA
ADB
ADY
ADZ
ACK

45/06

45/06

(16)

特開平 9 - 2 3 5 2 2 0

47/32

47/32

B

Z

47/34

47/34

B

Z

47/36

47/36

Z

47/38

47/38

B

Z

(72)発明者 宇佐美 誠
愛知県名古屋市東区東外堀町 35番地 株式
会社三和化学研究所内

(72)発明者 佐藤 勇二
愛知県名古屋市東区東外堀町 35番地 株式
会社三和化学研究所内

(72)発明者 長尾 義之
愛知県名古屋市東区東外堀町 35番地 株式
会社三和化学研究所内

A multi-layered film preparation

Patent Number: ☐ EP0781546, B1

Publication date: 1997-07-02

Inventor(s): SATO YUJI (JP); TOMIYA NOBORU (JP); NAGAO YOSHIYUKI (JP); SUGIMOTO MANABU (JP); USAMI MAKOTO (JP); YAMAMURA KEIKO (JP)

Applicant(s): SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO (JP)

Requested Patent: ☐ JP9235220

Application Number: EP19960120926 19961227

Priority Number (s): JP19950338728 19951226; JP19960335468 19961216

IPC Classification: A61K9/00

EC Classification: A61K9/00M18D

Equivalents: DE69611978D, DE69611978T, JP2791317B2, ☐ US5914118

Cited Documents: EP0262422; EP0250187

Abstract

A multi-layered film preparation has a drug containing layer which contains a water-soluble high molecular weight substance as a main base material, has on one surface thereof a layer difficult to dissolve in water, and carries on the other surface an adhesive substance or contains therein the adhesive substance in a dispersed state. The film preparation is easy in handling thereof and shows good adhesiveness to the mucous membrane in the oral cavity, even if it has been remarkably moisted, and gives no bad feeling in use.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-194395

(43) 公開日 平成9年(1997)7月29日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/32			A 6 1 K 47/32	C
				N
				Z
9/70	3 7 5		9/70	3 7 5
	3 7 6			3 7 6

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

<p>(21) 出願番号 特願平8-343671</p> <p>(22) 出願日 平成8年(1996)12月24日</p> <p>(31) 優先権主張番号 9 5 1 5 7 0 1</p> <p>(32) 優先日 1995年12月29日</p> <p>(33) 優先権主張国 フランス (F R)</p>	<p>(71) 出願人 590003559 アディール エ コンパニー フランス国クールベボワ セデックス, リ ュ カルル エベル, 1</p> <p>(72) 発明者 イザベル・ロールト フランス国、エフ-45170 サン・リ・ ラ・フォレ、ルート・ダルトネ 462</p> <p>(72) 発明者 ジェラルド・ピション フランス国、エフ-45100 オルレアン、 バサージュ・デュ・ボン・ムリネ 9</p> <p>(74) 代理人 弁理士 津国 肇 (外2名)</p>
---	---

(54) 【発明の名称】 活性成分の制御放出のための生体粘着性薬剤組成物

(57) 【要約】

【課題】 口腔内で局所的に、又は口腔内（頬又は歯茎）、舌下、鼻内、腔内若しくは直腸内の粘膜を通して全身的に、活性成分を制御放出させることのできる新規な生体粘着性薬剤組成物を提供すること。

【解決手段】 口腔中で又は粘膜を通しての活性成分の制御放出のための生体粘着性薬剤組成物であって、その生体粘着性及び制御放出性が、一つ又は複数の酢酸ビニル／ポリビニルピロリドンコポリマーを含む構成物

(A) により与えられる構成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 口腔中で又は粘膜を通しての活性成分の制御放出のための生体粘着性薬剤組成物であって、その生体粘着性及び制御放出性が、一つ又は複数の酢酸ビニル／ポリビニルピロリドンコポリマーを含む構成物

(A) により与えられる組成物。

【請求項2】 構成物(A)に加えて、一つ又は複数の活性成分及び一つ又は複数の治療上許容しうる賦形剤を含有する、請求項1記載の薬剤組成物。

【請求項3】 化合物(A)に加えて、一つ又は複数の活性成分、一つ又は複数の薬剤学的に許容しうる賦形剤、並びにセルロース及びその誘導体、デンプン及びその誘導体、ゴム、イナゴマメゴム及びカラゲニン類から選択される一つ又は複数の化合物を含む構成物(B)を含有する、請求項1記載の薬剤組成物。

【請求項4】 薬剤学的に許容しうる賦形剤が、可塑剤、香料及び甘味料から選択される、請求項2及び3のいずれかに記載の薬剤組成物。

【請求項5】 構成物(A)の量が、組成物の全重量の5～85%である、請求項1、2及び3のいずれか1項記載の薬剤組成物。

【請求項6】 構成物(B)の量が、組成物の全重量の5～85%である、請求項3記載の薬剤組成物。

【請求項7】 マトリックス系の形態で与えられる、請求項1記載の薬剤組成物。

【請求項8】 生体粘着性が、24時間までの範囲の間与えられる、請求項1、2及び3のいずれか1項記載の薬剤組成物。

【請求項9】 使用される活性成分が、ペニシリン、セファロスポリン、サイクリン、β-ラクタマーゼ阻害剤、アミノシド、キノロン、ニトロイミダゾール、スルファミド若しくは抗菌薬のような、抗感染剤；抗ヒスタミン薬；抗アレルギー薬；麻酔薬；ステロイド性又は非ステロイド性抗炎症薬；局所又は全身作用性鎮痛薬；鎮痙薬；抗癌薬；利尿薬；β-遮断薬；抗高血圧薬；抗狭心症薬；抗不整脈薬；血管拡張薬；徐脈薬；カルシウム阻害剤；鎮静薬；強心薬；抗真菌薬；抗潰瘍薬；血管緊張薬；血管保護薬；抗虚血薬；制吐薬；抗凝固薬；抗血栓薬；免疫抑制薬；免疫調節薬；抗ウイルス薬；抗糖尿病薬；低脂質血症薬；抗肥満薬；抗癌薬；睡眠薬；抗パーキンソン病薬；抗片頭痛薬；神経安定薬；抗不安薬；抗鬱薬；覚醒薬；記憶促進薬；気管支拡張薬；鎮咳薬；抗骨粗鬆症薬；ペプチドホルモン；ステロイド；酵素；酵素阻害剤；又はメラトニンアゴニスト若しくはアンタゴニストから選択される、請求項2及び3のいずれかに記載の薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】 本発明は、口腔内で局所的に、又は口腔内(頬又は歯茎)、舌下(perlingual)、鼻内、腔内若しくは直腸内の粘膜を通して全身的に、活性成分を制御放

出させることのできる新規な生体粘着性薬剤組成物に関する。本発明の薬剤組成物は、活性成分の幾分迅速な放出を保証し、口腔内(頬又は歯茎の粘膜)、舌下、鼻内、腔内若しくは直腸内の粘膜に幾分長い時間粘着して留まることができる。

【0002】 経粘膜経路による投与は、肝臓の初回通過効果による活性成分の有意な代謝を回避することで代謝レベルで有利であり、このため、治療有効性が改善されて投与量を減少させることで臨床レベルで有利である。活性成分は、胃腸管中全体に存在する種々の酵素的又は化学的分解を受けず、また胃腸器官の機能及び生理に関連する不利を受けない。

【0003】 粘膜を通しての活性成分の投与の可能性は、種々の因子に依存する。特に、本組成物は、持続接触により、どのようにも組織に損傷を及ぼしてはならず、刺激、アレルギー又は感作を引き起こしてはならず、そして活性成分は、治療上の要求を満たす血漿レベルに達するのに十分な拡散速度で、かなり小さな組織表面積を通り抜けることが可能でなくてはならない。

【0004】 生体粘着性剤型は、生物組織(例えば、口腔内の粘膜)に粘着する性質を有し、そこで幾分長い時間保持される性質を示す。生体粘着現象は、文献に記載されており、薬剤投与形態の1種又はそれ以上の化合物と、生物組織の表面に存在する化学官能基との間の結合の確立により与えられる。生体粘着性の機構に関与する相互作用は、物理的、機械的又は化学的性質のものとして記載されている。

【0005】 本発明で請求される薬剤組成物は、新規であるという事実に加えて、強力な生体粘着作用、並びに活性成分の制御放出及び再現性ある放出を得ることを可能にする。

【0006】 本発明の生体粘着性薬剤組成物は、下記のものの使用を特徴とする：

—一つ又は複数の酢酸ビニル／ポリビニルピロリドンコポリマーを含むポリマー(A)。錠剤中の結合剤及び崩壊剤として通常使用されるこの賦形剤は、驚くべきことに経粘膜投与のための有利な生体粘着性を有するフィルム(又はパッチ)の処方をする。

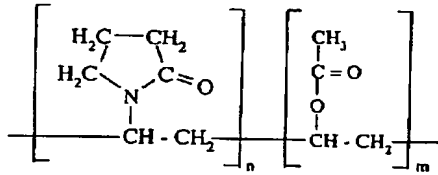
—一つ又は複数の活性成分、—場合により、セルロース及びその誘導体(例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど)、種々の由来を持つデンプン及びその誘導体、アラビアゴム、トラガントゴム、グアールガム、キサントガム、イナゴマメゴム(carob bean gum)又はカラゲニン類(carrageenates)のような、一つ又は複数の化合物を含む構成物(B)、

—並びに可塑剤、香料又は甘味料として作用する賦形剤。

【0007】 構成物(A)は、下記式：

【0008】

【化1】



【0009】で示される、一つ又は複数の酢酸ビニル／ポリビニルピロリドンコポリマーを含む。現在市販されているこの型のコポリマーの具体的な例は、コリドン (Kollidon) VA64 (登録商標) (BASF) 及びコポリマーE-335 (登録商標)、E-535 (登録商標)、E-735 (登録商標)、I-235 (登録商標)、I-335 (登録商標)、I-535 (登録商標)、I-735 (登録商標) 及びS-630 (登録商標) (ISP) である。

【0010】構成物(B)が本発明の薬剤投与形態中に存在するとき、構成物(B)は活性成分の放出を持続させることを可能にする。

【0011】生体粘着性及び制御放出は、構成物(A)により提供される。構成物(A)の比率は、5～85重量%である。選択される酢酸ビニル／ポリビニルピロリドンコポリマーの型は、可溶化の速度を変化させる：ポリビニルピロリドンの比率が高いほど、可溶化は速い。構成物(B)の比率は、存在すれば、5～85重量%である。制御放出は、これを使用する比率により調節することができる。

【0012】更に、酢酸ビニル／ポリビニルピロリドンコポリマーは、安価であり、これが安価な薬剤組成物の製造に反映されている。

【0013】より具体的には本発明で請求される薬剤組成物は、好適には0.2～3.0mm間の厚さのフィルムを含む生体粘着性マトリックス系の形態で与えられる。

【0014】この型の系は、生体粘着性錠剤に比較して特に有利である：実際、患者の許容度は系の薄さのために改善することができ；更に、溶解度の低い活性成分の放出を加速することができる。

【0015】本薬剤投与形態は、円形、矩形又は楕円形であってよく、好適には0.1～5.0cm²の間の表面積を有することができる。

【0016】使用される可塑剤には、グリセロール、グリセリン、トランスキュートール(Transcutol) (登録商標)、PEG400、プロピレングリコールなどが挙げられる。

【0017】本薬剤投与形態は、また、サッカリン酸ナトリウムのような甘味料、及び香料を含有してもよい。

【0018】製造の間、構成物(A)、構成物(B)、活性成分、可塑剤として作用する賦形剤及び他の賦形剤(例えば、香料)の混合物を、生物分解性若しくは非生

物分解性保護フィルム上、又は基質(ガラス、ステンレス鋼など)上に、塗り広げるか、又は任意の他の工程により、分布させる。この集合体を10分～2時間、30～70℃の温度で乾燥する。

【0019】調製物に塗り広げられる保護フィルムは、その粘着性又は生体粘着性により選択することができる。

【0020】薬剤投与形態の具体例は、下記の方法で調製することができる：口腔パッチのマトリックス部分を覆う保護フィルムは、図1に記載されているように、マトリックス部分の周囲に粘着性王冠を形成してよい。

【0021】その粘着性王冠を有する薬剤組成物は、その薬剤投与形態の側面から活性成分の放出を防止する(例えば、口腔粘膜の場合には、経粘膜経路により吸収される画分を増加させるのを可能にする)利点を有する。

【0022】本発明で請求される薬剤組成物は、10分～24時間の範囲の時間、口腔内、舌下、鼻内、直腸内又は腔内粘膜に適用し続けることを特徴とする。

【0023】本発明の薬剤組成物に使用される活性成分は、例えば、ペニシリン、セファロsporin、サイクリン、β-ラクタマーゼ阻害剤、アミノシド(aminosides)、キノロン、ニトロイミダゾール、スルファミド若しくは抗菌薬のような、抗感染症薬；抗ヒスタミン薬；抗アレルギー薬；麻酔薬；ステロイド性又は非ステロイド性抗炎症薬；局所又は全身作用性鎮痛薬；鎮痙薬；抗癌薬；利尿薬；β-遮断薬；抗高血圧薬；抗狭心症薬；抗不整脈薬；血管拡張薬；徐脈薬；カルシウム阻害剤；鎮静薬；強心薬；抗真菌薬；抗潰瘍薬；血管緊張薬；血管保護薬；抗虚血薬；制吐薬；抗凝固薬；抗血栓薬；免疫抑制薬；免疫調節薬；抗ウイルス薬；抗糖尿病薬；低脂質血症薬；抗肥満薬；抗痙攣薬；睡眠薬；抗パーキンソン病薬；抗片頭痛薬；神経安定薬；抗不安薬；抗鬱薬；覚醒薬；記憶促進薬；気管支拡張薬；鎮咳薬；抗骨粗鬆症薬；ペプチドホルモン；ステロイド；酵素；酵素阻害剤；又はメラトニンアゴニスト若しくはアンタゴニストを挙げることができるが、これらに限定されない。

【0024】以下の実施例により本発明を説明するが、これらは本発明をいかなる意味でも制限するものではない。

【0025】

【実施例】

実施例1：モノメタンスルホン酸ジヒドロエルゴタミン0.15gを、酢酸ビニル／ポリビニルピロリドンコポリマー(PVP/VA E-735型、ISP フランス)5g(乾燥重量として)と共に、50/50のアルコール/0.1N塩酸溶液10mlに溶解した。E-735型のポリビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマーは以下の組成を有する：ポリビニルピロリドン70%及び酢酸ビニル30%。この混合物を均質にしてから、プロピレ

5

ングリコール0.5gを添加した。完全に均質な混合物が得られるまで、30分間攪拌を行った。得られた混合物をエチレン/酢酸ビニル保護フィルム上に塗り広げた。このフィルムを室温で2時間乾燥した。次に穴開けパンチを使用して、直径1cmの円盤を切り出した。この円盤の厚さは、約0.2mmであった。

【0026】実施例2：モノメタンスルホン酸ジヒドロエルゴタミン0.88gを、酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンコポリマー（PVP/VA E-735型、ISPフランス）5gと共に、50/50のアルコール/0.1N塩酸溶液10mlに溶解した。E-735型の酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンコポリマーは以下の組成を有する：ポリビニルピロリドン70%及び酢酸ビニル30%。この混合物を均質にしてから、プロピレングリコール0.5gを添加した。完全に均質な混合物が得られるまで、30分間攪拌を行った。得られた混合物をエチレン/酢酸ビニル保護フィルム上に塗り広げた。このフィルムを室温で2時間乾燥した。次に穴開けパンチを使用して、直径1cmの円盤を切り出した。

【0027】実施例3：ジヒドロエルゴタミンメシラト0.7gを、酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンコポリマー4.5gと共に、アルコール溶液4mlに溶解した。BASFのVA64型の酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンコポリマーは以下の組成を有する：ポリビニルピロリドン60%及び酢酸ビニル40%。この混合物を均質にしてから、サッカリン酸ナトリウム0.15gを添加した。次にこの均質な混合物に、ポリエチレングリコール400の1.00g及び続いて香料の液体混合物0.4gを添加した。得られた混合物をエチレン/酢酸ビニル保護フィルム上に塗り広げた。このフィルムを室温で2時間乾燥した。次に穴開けパンチを使用して、直径1cmの円盤を切り出した。

【0028】実施例4：アミネプチン（amineptine）塩酸塩1.0gを、酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンコポリマー7.46gと共に、保存料を含有するアルコール溶液8.75mlに溶解した。BASFのVA64型の酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンコポリマーは以下の組成を有する：ポリビニルピロリドン60%及び酢酸ビニル40%。この混合物を均質にしてから、サッカリン酸ナトリウム0.24gを含有する水溶液6.25mlを添加した。次に得られた均質な混合物に、ポリエチレングリコール400の1.5g及び続いて香料の液体混合物0.55gを添加した。得られた混合物をエチレン/酢酸ビニル保護フィルム上に塗り広げた。このフィルムを室温で2時間乾燥した。次に穴開けパンチを使用して、直径1cmの円盤を切り出した。

【0029】実施例5：モノメタンスルホン酸ピリベジル（piribedil）1.0gを、酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンコポリマー7.31gと共に、保存料を含有するアルコール溶液8.75mlに溶解した。BASFのVA6

6

4型の酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンコポリマーは以下の組成を有する：ポリビニルピロリドン60%及び酢酸ビニル40%。この混合物を均質にしてから、サッカリン酸ナトリウム0.24gを含有する水溶液6.25mlを添加した。次に得られた混合物に、ポリエチレングリコール400の1.5g及び続いて香料の液体混合物0.55gを添加した。得られた混合物をエチレン/酢酸ビニル保護フィルム上に塗り広げた。このフィルムを室温で2時間乾燥した。次に穴開けパンチを使用して、直径1cmの円盤を切り出した。

【0030】実施例6：メラトニン0.25gを、酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンコポリマー7.46gと共に、保存料を含有するアルコール溶液8.75mlに溶解した。BASFのVA64型の酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンコポリマーは以下の組成を有する：ポリビニルピロリドン60%及び酢酸ビニル40%。この混合物を均質にしてから、サッカリン酸ナトリウム0.24gを含有する水溶液6.25mlを添加した。次に得られた混合物に、ポリエチレングリコール400の1.5g及び続いて香料の混合物0.55gを添加した。得られた混合物をエチレン/酢酸ビニル保護フィルム上に塗り広げた。このフィルムを室温で2時間乾燥した。次に穴開けパンチを使用して、直径1cmの円盤を切り出した。

【0031】実施例7：フサファンギン（fusafungine）1.0gを、酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンコポリマー6.7gと共に、保存料を含有するアルコール溶液8.75mlに溶解した。BASFのVA64型の酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンコポリマーは以下の組成を有する：ポリビニルピロリドン60%及び酢酸ビニル40%。この混合物を均質にしてから、サッカリン酸ナトリウム0.24gを含有する水溶液1mlを添加した。次に得られた混合物に、ポリエチレングリコール400の1.50g及び続いて香料の混合物0.55gを添加した。得られた混合物をエチレン/酢酸ビニル保護フィルム上に塗り広げた。このフィルムを室温で2時間乾燥した。次に穴開けパンチを使用して、直径1cmの円盤を切り出した。

【0032】実施例8：フサファンギン1.0gを、酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンコポリマー6.7gと共に、保存料を含有するアルコール溶液8.75mlに溶解した。BASFのVA64型の酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンコポリマーは以下の組成を有する：ポリビニルピロリドン60%及び酢酸ビニル40%。この混合物を均質にしてから、サッカリン酸ナトリウム0.24gを含有する水溶液1mlを添加した。次に得られた混合物に、ポリエチレングリコール400の1.50g及び続いて芳香組成物0.47gを添加した。得られた混合物をエチレン/酢酸ビニル保護フィルム上に塗り広げた。このフィルムを室温で2時間乾燥した。次に穴開けパンチを使用して、直径1cmの円盤を切り出した。

【0033】実施例9：フサファンギン1.0g及びリドカイン塩酸塩1.0gを、酢酸ビニル／ポリビニルピロリドンコポリマー6gと共に、保存料を含有するアルコール溶液8.75mlに溶解した。BASFのVA64型の酢酸ビニル／ポリビニルピロリドンコポリマーは以下の組成を有する：ポリビニルピロリドン60%及び酢酸ビニル40%。この混合物を均質にしてから、サッカリン酸ナトリウム0.23gを含有する水溶液1mlを添加した。次に得られた混合物に、ポリエチレングリコール400の1.30g及び続いて芳香組成物0.47gを添加した。得られた混合物をエチレン／酢酸ビニル保護フィルム上に塗り広げた。このフィルムを室温で2時間乾燥した。次に穴開けパンチを使用して、直径1cmの円盤を切り出した。

【0034】実施例10：フサファンギン1.0g及びリドカイン塩酸塩0.4gを、酢酸ビニル／ポリビニルピロリドンコポリマー6.6gと共に、保存料を含有するアルコール溶液8.75mlに溶解した。BASFのVA64型の酢酸ビニル／ポリビニルピロリドンコポリマーは以下の組成を有する：ポリビニルピロリドン60%及び酢酸ビニル40%。この混合物を均質にしてから、サッカリン酸ナトリウム0.23gを含有する水溶液1mlを添加した。次に得られた混合物に、ポリエチレングリコール400の1.30g及び続いて芳香組成物0.47gを添加した。得られた混合物をエチレン／酢酸ビニル保護フィルム上に塗り広げた。このフィルムを室温で2時間乾燥した。次に穴開けパンチを使用して、直径1cmの円盤を切り出した。

【0035】実施例11：17-吉草酸ベタメタゾン0.05gを、酢酸ビニル／ポリビニルピロリドンコポリマー30

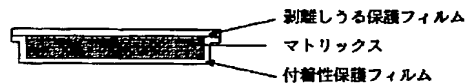
*リマー7.66gと共に、保存料を含有するアルコール溶液8.75mlに溶解した。BASFのVA64型の酢酸ビニル／ポリビニルピロリドンコポリマーは以下の組成を有する：ポリビニルピロリドン60%及び酢酸ビニル40%。この混合物を均質にしてから、サッカリン酸ナトリウム0.24gを含有する水溶液6.25mlを添加した。次に得られた混合物に、ポリエチレングリコール400の1.50g及び続いて香料の混合物0.55gを添加した。得られた混合物をエチレン／酢酸ビニル保護フィルム上に塗り広げた。このフィルムを室温で2時間乾燥した。次に穴開けパンチを使用して、直径1cmの円盤を切り出した。

【0036】実施例12：塩化セチルピリジニウム0.11gを、酢酸ビニル／ポリビニルピロリドンコポリマー7.6gと共に、保存料を含有するアルコール溶液8.75mlに溶解した。BASFのVA64型の酢酸ビニル／ポリビニルピロリドンコポリマーは以下の組成を有する：ポリビニルピロリドン60%及び酢酸ビニル40%。この混合物を均質にしてから、サッカリン酸ナトリウム0.24gを含有する水溶液6.25mlを添加した。次に得られた混合物に、ポリエチレングリコール400の1.50g及び続いて香料の混合物0.55gを添加した。得られた混合物をエチレン／酢酸ビニル保護フィルム上に塗り広げた。このフィルムを室温で2時間乾燥した。次に穴開けパンチを使用して、直径1cmの円盤を切り出した。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の薬剤投与形態の具体例を示した図である。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 7 9		A 6 1 K 9/70	3 7 9
	3 8 1			3 8 1
31/415			31/415	
31/43			31/43	
31/47			31/47	
31/545			31/545	
31/57	A B E		31/57	A B E
31/71			31/71	
38/00			45/00	A A E

(6)

特開平9-194395

38/43
45/00

AAE
AAH
AAJ
AAK
AAM
AAQ
AAY
ABC
ABD
ABF
ABJ
ABN
ABP
ABQ
ABR
ABS
ABT
ABU
ACB
ACF
ACG
ACL
ACN
ACP
ACY
ADN
ADP
ADU
ADY
ADZ
AEM

AAH
AAJ
AAK
AAM
AAQ
AAY
ABC
ABD
ABF
ABJ
ABN
ABP
ABQ
ABR
ABS
ABT
ABU
ACB
ACF
ACG
ACL
ACN
ACP
ACY
ADN
ADP
ADU
ADY
ADZ
AEM

47/36

C

47/38

C

C 0 8 F 218/08

226/10

MNN

A 6 1 K 37/02

37/48

47/36

47/38

C 0 8 F 218/08

226/10

MNN

/(A 6 1 K 47/32

47:38)

(A 6 1 K 47/32

47:36)

(C 0 8 F 218/08

226:10)

Muc adhesive pharmaceutical composition for the controlled release of active principlesPatent Number: ☐ US5900247Publication
date: 1999-05-04

Inventor(s): PICHON GERALD (FR); RAULT ISABELLE (FR)

Applicant(s): ADIR (FR)

Requested
Patent: ☐ JP9194395Application
Number: US19960777306 19961227Priority Number
(s): FR19950015701 19951229IPC
Classification: A61K9/70EC
Classification: A61K9/00M18DEquivalents: ☐ AU725283, AU7549696, CA2193454, CN1159950, DE69622980D, DE69622980T,
☐ EP0781550, B1, ES2180722T, ☐ FR2742989, NO965475, NZ314009,
PT781550T, ZA9610864

Abstract

The present invention relates to a new mucoadhesive pharmaceutical composition which makes possible the prolonged release of active pharmaceutical principles in the buccal cavity or via the transmucosal route.

Data supplied from the esp@cenet database - I2